

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

628

Année 1960

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Pierre LETREGUILLY

né le 24 Avril 1933, à St-Malo

présentée et soutenue publiquement le

1960

--:-

ACTIVITE PAR VOIE BUCCALE D'UN NOUVEL ANTIFONGIQUE

" LA G R I S E O F U L V I N E "

--:-

PRESIDENT : Monsieur F.P. MERKLEN, Professeur

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Pierre LETREGUILLY

né le 24 Avril 1933, à St-Malo

présentée et soutenue publiquement le

--:-

ACTIVITE PAR VOIE BUCCALE D'UN NOUVEL ANTIFONGIQUE

" LA G R I S E O F U L V I N E "

--:-

PRESIDENT : Monsieur F.P. MERKLEN, Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.); BROCC (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.)
 CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.),
 HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.),
 LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.),
 MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-
 RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jule VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
" (Prof. à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" (Prof. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	(Beaujon SICARD (A.)
	) Cochin QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales	(Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	) Saint-Antoine GOSSET (J.)
	) Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enf.Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE-d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	(Boucicaut LENEGRE (J.)
	) Broussais SOULIE (P.)
Cliniques médicales	(Cochin JUSTIN-BESANCON (L.)
	) Hôtel-Dieu BATIETY (M)
	(Pitié DREYFUS (G.)
	) St-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)

Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque	LACOMME (M.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES et MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES.

MM

MM.

Anatomie	(CABROL (C.)	Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
	) COUINARD (C.)		(NEVOT (A) p.s.ch.
	(OLIVIER (G.)		) BARBIER (P.)
	(GAUTHIER-VILLARS	Bactériologie	(CHRISTOL (D.)
	) (Mlle P.)		) TOURNIER (P.)
	(pr. s. ch.		(DESGREZ (P.)
Anatomie pathologique . .	) BUSSER (F.)	Biochimie médicale	) p.s.ch.
	(GOUYGOU (Ch.)		(POLONOVSKI (J.)
	) ORCEL (L.)		m.conf.
	(PAILLAS (J.)		

Biologie appliquée à l'É-
ducation Physique et aux
Sports

PLAS (F.)

Carnicologie (DENOIX (P.)
(MATHE (G.)

Dermato-Syphiligraphie .. DUPERRAT (B.)

Electro-Radiologie LEDOUX-LEBARD (G)

Embryologie TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
(pr.s.ch.)

Hématologie (BILSKI-PASQUIER (G.)
) DAUSSET (J.)

Histologie (COUJARD (R) p.s.ch.
) MAROIS (M.)
(RACADOT (J.)

Hydrologie CORNET (A.)

Hygiène (BOYER (J) p.s.ch.
) CORRE-HURST (Mme L.)

Maladies infectieuses ... (BASTIN (R.)
) DUPONT (V.)

(DEROBERT (L) p.s.ch.
) HADENGUE (A.)
Médecine légale (FOURNIER (E.)
) GUENIOT (M.)

Médecine du Travail ALBAHARY (C.)

Neurologie LHERMITTE (F.)

(GRANJON (A.)
) HERVET (E.)
(LE LORIER (G.)
) MORIN (P.)

Obstétrique (MUSSET (R.)
) ROBEY (M.)
(THOYER-ROZAT (J.)

Ophthalmologie (BREGEAT (P.)
) SARAUX (H.)

Orthopédie (JUDET (R.)
) RAMADIER (J.)

Oto-rhino-Laryngologie .. DEBAIN (J.)

Parasitologie (BRUMPT (L.) p.s.ch.
) CHABAUD (A.)

(BARCAT (J.)
) BINET (L.)
(CAUCHOIX (J.)

) CHATELIN (C.L.)

(DUBOST (Ch.)

) DUBOST (Cl.)

(FAUREL (J.)

) FLABEAU (F.)

Pathologie chirurgicale.. (GERMAIN (A.)

) LAURENCE (G.) agr. par.

(LORTAT-JACOB (JL.)

) LOYGUE (J.)

(MERCADIER

) PERROTIN (J.)

(ROBERT (H.)

) THOMERET (G.)

Pathologie exotique SCHNEIDER (J.)

(CROSNIER (J.)

) HARTMANN (L.)

Pathologie expérimentale.. (LOEPER (J.)

) MAURICE (J.)

(RICHET (G.)

(AUSSANNAIRE (M

) BOUR (H.)

(BOUVIER (J.)

) BOUVRAIN (Y.)

(BRICAIRE (H.)

) BRISSAUD (H.)

(BROCARD (H.)

) BUGE (A.)

(CASTAIGNE (P.)

) m.conf.

(CATINAT (J.)

Pathologie médicale (CONTAMIN (F.)

(COURY (C.)

) FREZAL (J.)

(HOUSSET (E.)

) LAROCHE (Cl.)

(LESOBRE (R.)

) MACREZ (C.)

(NICK (J.)

) PEQUIGNOT (H.)

(m.conf.

) ROYER (P.)

(WOLFROMM (R.)

(JOSEPH (R.)

) MANDE (R.)

(MOZZICONACCI (P

) POLONOVSKI (C.)

(ROSSIER (A.)

(BOISSIER (J.)

Pharmacologie (LECHAT (P.)

(PARROT (J) p.s.ch

Physiologie (DEJOURS (P.)

(GOUGEROT (L.)

Physique médicale p.s.ch-m.conf.

(KELLERSHOHN

Pneumo-phthisiologie KREIS (B.)

Psychiatrie PICHOT (P.)

Psychiatrie infantile DUCHE (D.)

Rhumatologie DELBARRE (F.)

(CERNEA (P.)

) CHAPUT (Mme A.)

(m.c.agr.)

) GRELLET (M.)

(CHASSAGNE (P.)

Stomatologie (LAMOTTE (M.)

Thérapeutique (

Urologie QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE
CLINIQUE ANNEXE - à titre permanent.

MM.

Anatomie	DEBEYRE
	(ABOULKER (P.)
	) AMELINE (A.) p.s.ch.
	(HUGUIER (J.)
	) OLIVIER (C.)
Clinique chirurgicale	(PADOVANI (P.)
	) POILLEUX (F.)
	(ROUX (M.)
	) VERNE (J.M.)
	(BOUDIN (G.)
	) CONTE (M.)
	(DOMART (A.)
Clinique médicale	) PERRAULT (M.)
	(RAMBERT (P.)
	) THIEFFRY (S.)
	(TURIAF (J.)
	(GRASSET (J.)
Clinique obstétricale	) LEPAGE (F.)
	(MAYER (M.)
	) RAVINA (J.)
	(DESVIGNES (P.)
Clinique ophtalmologique	) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) p.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) pr. à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mle CHAINTREUIL (G.)
	Mle HURE (A.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.M.)
Bibliothécaires	(Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
	(Mles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS,

En remerciement de tout ce qu'ils ont fait pour moi.

Puissent-ils trouver ici un témoignage de ma
profonde affection.

A MA FEMME,

A MES AMIS.

A Monsieur le Professeur F.P. MERKLEN

Professeur de Pathologie Expérimentale et Comparée
Médecin à l'Hôpital Saint-Louis

Qui nous accueillit lors de notre arrivée à Paris,
nous témoigna toujours la plus grande bienveillance
et fit l'honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.

A Monsieur le Professeur R. DEGOS

Professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

En témoignage de respectueuse gratitude pour son
enseignement éclairé.

A Monsieur le Docteur P. De GRACIANSKY

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

En témoignage de respectueuse reconnaissance
pour son précieux enseignement clinique.

A Monsieur le Docteur C. MIKOL

Assistant des Hôpitaux

Licencié ès-Sciences

Qui nous guida de ses conseils amicaux.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de RENNES

Monsieur le Professeur A. LAMACHE

Monsieur le Professeur Alphonse PELLE

Monsieur le Professeur D. LEROY

Monsieur le Docteur Abel PELLE

En témoignage de respectueuse reconnaissance
pour l'enseignement qu'ils prodiguèrent au
jeune externe que nous étions.

A Monsieur le Professeur M. BOUREL

dont les bienveillants conseils nous guidèrent
lors de notre départ pour Paris.

ACTIVITE PAR VOIE BUCCALE D'UN

NOUVEL ANTIFONGIQUE

"LA GRISEOFULVINE"

- I -

G E N E R A L I T E S E T H I S T O R I Q U E

Ces dernières années, il semble apparaître une recrudescence, ou plutôt une extension chez l'Homme, de la pathologie provoquée par de nombreuses souches de champignons parasites. Cette extension coïncide en partie avec la généralisation de l'antibiothérapie. La découverte de Sir Alexandre FLEMING s'accompagnerait donc du développement parallèle des affections mycologiques. La notion n'est d'ailleurs pas nouvelle d'une concurrence vitale au sein des formes les plus simples de la vie. Le domaine de la mycopathologie ne s'étend pas sous la seule influence des antibiotiques ; l'utilisation toujours plus répandue des nouvelles fibres synthétiques, des colorants, des nouveaux détergents, etc... concourent très largement à cet état de fait.

Certes, devant ces mycoses nous ne sommes pas désarmés ; les thérapeutiques classiques sont presque toujours actives ; mais les traitements sont souvent longs et laborieux, tant pour le malade que pour le médecin. Les récurrences sont fréquentes, et, dans certains de leurs repères, les parasites restent inaccessibles : c'est le cas, par exemple, des teignes et des onychomycoses, sources de tant de déboires thérapeutiques ! Pourtant, la plupart des lésions sont superficielles et semblent facile à atteindre ; mais cette vulnérabilité n'est qu'apparente. SABOURAUD avait déjà été frappé par cette constatation en étudiant le Pityriasis versicolor, (mais c'est aussi le cas de presque toutes les épidermophyties). Il écrivait : "Non seulement le parasite ne pénètre pas l'épiderme, mais il est comme superposé dans une lame cornée supplémentaire restée adhérente à l'épiderme, lequel demeure entier et sain au-dessous d'elle. Cependant, cette affection, qui semble extérieure à l'individu et superposée à lui, n'en est pas moins durable ; on peut la voir persister pendant des années sur le même sujet, en dépit des traitements en apparence bien dirigés.... C'est un fait paradoxal qu'une affection microbienne ou mycélienne puisse rester superposée à la peau sans la pénétrer et

n'en être pas moins difficile à vaincre... L'expérience montre qu'il est difficile de débarrasser l'épiderme, d'une infection quelconque, même superficielle, dès lors qu'elle s'est établie dans l'épiderme et qu'elle a eu le temps de s'y reproduire".

C'est que les agents thérapeutiques dont nous disposons se révèlent en effet le plus souvent incapables de franchir la barrière de kératine derrière laquelle vit le parasite, que ce soit au niveau de la peau, des ongles ou des cheveux. Si, par un artifice quelconque, il la traverse, ce n'est le plus souvent, pas en quantité suffisante pour exercer l'action constatée in vitro. Or, dans ces lésions, la moindre insuffisance est cause de récidives des lésions. Aussi tenant compte de la localisation cornée de la plupart des champignons, J.W. WILSON pouvait-il ainsi définir le but à atteindre (in : Therapy of fungous diseases, 1955) "Le produit antifongique idéal, même pour les mycoses superficielles, semblerait être celui qui pourrait en toute innocence être administré par voie interne, à doses suffisantes, pour conférer aux cellules éventuellement destinées à produire de la kératine, le pouvoir de résister totalement aux champignons, ce pouvoir persistant lors de leur kératinisation, le produit agissant de l'intérieur vers l'extérieur". Ainsi, les antifongiques ne pouvant traverser la barrière de kératine par voie externe, il fallait inverser le problème, en fournissant à la cellule la possibilité de se défendre avant même qu'elle ne subisse sa transformation cornée. Le problème ainsi posé, la solution pouvait paraître assez lointaine. Pourtant, un nouveau corps : la nystatine, apporta, partiellement du moins, un début de solution ; mais son spectre d'action se révéla en réalité très limité, portant essentiellement sur les affections à "Candida". Son action dans les Dermophyties est faible, sinon nulle.

Pourtant, une substance présentant certaines des qualités requises avait été isolée en 1939 par trois biologistes anglais : A.E. OXFORD, H. RAISTRICK, P. SIMONART. Ces trois chercheurs, travaillant à l'Ecole d'Hygiène et de Médecine tropicale de Londres, découvrirent un produit issu du métabolisme de "PENICILLIUM GRISEOFULVUM Dierckx" et le baptisèrent "GRISEOFULVINE". Ils lui reconnurent comme formule brute : $C_{17}H_{17}O_{16}Cl$. Mais leurs études concernant ce nouveau corps ne mirent pas en évidence ses propriétés antifongiques. Ce fut d'une façon bien détournée qu'elles furent reconnues par la suite.

En effet, en 1946, P.W. BRIAN et coll. expérimentant sur des cultures de "Penicillium Janczewski" isolèrent une substance, qui, mise en contact avec des cultures de "Botrytis Allii" modifiait la croissance du parasite, déterminant une torsion des extrémités des hyphes et des tubes germinaux, réponse traduisant la souffrance du parasite au contact du produit extrait, qu'ils appelèrent "Curling factor".

L'année suivante, J.F. GROVE et MAC J.C. GOWAN (Nature, 1947) continuant l'étude du "facteur frisant" prouvèrent que la formule qui en avait été établie était incorrecte. On avait omis d'y inclure un atome de chlore. Cette erreur ayant été réparée, il leur fut aisé d'établir l'identité de cette substance avec la griséofulvine antérieurement isolée par OXFORD. D'ailleurs, dans le même temps, P.W. BRIAN utilisant des méthodes biologiques devait aboutir aux mêmes conclusions. On savait donc, en 1947, que la griséofulvine possédait une action inhibitrice sur la croissance de certains champignons. P.W. BRIAN et coll. approfondissant l'étude du spectre de la nouvelle substance et pensant à une possible utilisation agricole, découvrent que le nouvel antibiotique était susceptible d'être absorbé par les racines des plantes et qu'il était actif contre certaines mycoses végétales, par simples pulvérisations.

Après qu'on eût montré que la griséofulvine agissait, en empêchant la perforation des membranes cellulaires, par les hyphes des champignons infectants, CAMPBELL (1956) développa les applications possibles du produit en pathologie végétale. Puis il étudia son action sur les mammifères et montra qu'aucun effet néfaste n'apparaissait nettement.

A cette date, quelques chercheurs connaissaient donc l'existence d'une substance active en phytopathologie et apparemment dépourvue d'effets toxiques sur les mammifères. Il était tentant d'étendre l'expérimentation à l'animal, puis à l'homme, tant il est vrai que les champignons pathogènes sont souvent identiques pour l'un et pour l'autre.

Ce pas fut franchi par J.C. GENTLES, de la section de bactériologie de l'Université de Glasgow. Après avoir reconnu que le nouveau produit ne donnait, en applications locales, que des résultats cliniques décevants, malgré les tests in vitro montrant la grande activité antifongique, il décida de passer à l'expérimentation animale en utilisant la voie orale. Les teignes expérimentales de l'animal devaient être le terrain d'essai du nou-

veau médicament. Des cobayes furent infectés avec "*Microsporum canis*". Le traitement à doses de 60 mg par kilogramme de poids entraîna la guérison clinique rapide. L'examen microscopique des poils infectés montrait que, pendant la durée du traitement, le poil avait poussé en résistant au dermatophyte. Sa partie basale était nettement distincte de la partie infectée. Des expériences identiques furent tentées avec "*Trichophyton mentagrophytes*" et, par ailleurs, sur du bétail atteint de teignes, à "*Trichophyton verrucosum*".

Toutes ces expériences se révélèrent concluantes. Le rapport qu'on en fit paraissait, en Août 1958, dans la revue "Nature". Les travaux de GENTLES étaient rapidement confirmés par L.M. LANDER et J.G.O. SULLIVAN. Mais déjà D.I. WILLIAMS, G. RIEHL et H. BLANK publiaient séparément les premiers résultats obtenus lors de l'expérimentation humaine.

o
o o

PROPRIETES DE LA GRISEOFULVINE

A/- EXTRACTION

La griséofulvine est un produit de fermentation de trois espèces différentes de *Penicillium* : *P. Griseofulvum*, *P. Patulum*, *P. Janckzewski*.

Suivant le protocole de culture et d'extraction suivi par Oxford en 1939 (*Biochem. J.*, 1939), le milieu utilisé est le suivant :

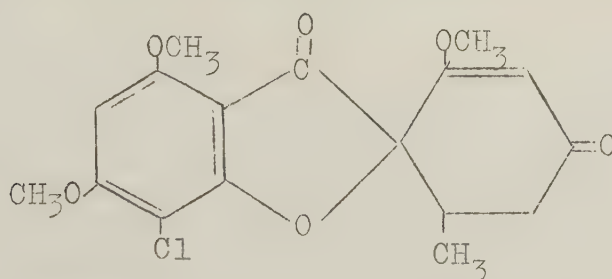
glucose	80
nitrate de sodium	2,5
phosphate monopotassique	1
chlorure de potassium	0,5
sulfate de magnésium	0,5
sulfate ferreux	0,02
eau distillée Qsp.	1000

Ce milieu est réparti en flacons de 350 cc, stérilisé, ensemencé avec une suspension de spores de *Griseofulvum*, et incubé de 65 à 85 jours, à 30°. Ensuite le mycélium est séparé par filtration, lavé à l'eau froide, séché sous vide à 50°. Pour 740 flacons furent obtenus 2970 g de mycélium sec. Après diverses manipulations, on obtient un matériel brut, lequel est un mélange de griséofulvine et d'un autre produit le métabolisme du *Penicillium* et renfermant de l'azote. Des lots de 10 à 15 g sont alors extraits par le benzène bouillant, qui, en refroidissant, laisse déposer un composé azoté non purifié. Les liqueurs mères de benzène, par évaporations successives, donnent de la griséofulvine qui est purifiée par cristallisation dans l'éthanol. On obtient au total 48 g de griséofulvine.

B/- FORMULE CHIMIQUE

Produit cristallisé, incolore, neutre, dont le point de fusion est entre 218 et 219° sans décomposition. Il est à peine soluble dans les solvants organiques, insoluble dans l'eau et son pouvoir rotatoire est dextrogyre.

L'étude chimique détaillée ne pouvant entrer dans le cadre de cette thèse, nous donnons seulement la formule brute telle qu'elle fut connue dès 1939 : $C_{17}H_{17}O_6Cl$, et la formule développée précisée par J.F. GROVE et coll.



Il s'agit d'un chloro-7 diméthoxy-4,6 oxo-3 benzo (b) dihydro-2,3 furane-2 spiro-4' méthoxy-3' méthyl-5' cyclohexène-2' one-1'.

C/- DOSAGE ET METABOLISME

Afin d'éclaircir le mode d'action exact et le métabolisme de la griséofulvine, il était nécessaire de mettre au point des méthodes correctes de dosage dans les liquides biologiques. Jusqu'à ces derniers temps, la méthode utilisée est celle de P.W. BRIAN et coll., qui consiste à mettre en évidence, par examen microscopique, la torsion des hyphes de champignons témoins.

Pour comprendre le mode d'action de la griséofulvine, il fallait avant tout étudier sa répartition dans l'organisme après son absorption, et prouver qu'elle n'était pas purement et simplement rejetée par les émonctoires. On fit avaler à un rat wistar de la griséofulvine marquée avec du chlore radioactif. Au bout de quatre jours, la répartition du Cl 36 s'est faite de la façon suivante :

Urines de 4 jours	64,5 %
Feces	18,1 %
Tractus intestinal	6,4 %
Carcasse	0,8 %

De même, K.H. FANTES montra que dans le sang de veaux recevant une dose orale unique de 600 mg/kg, il était possible de trouver un taux moyen de 1,6 $\mu\text{g/cc}$ après 4 heures, et 6,3 $\mu\text{g/cc}$ après 10 heures...

Des veaux recevant pendant environ 3 semaines une ration contenant 600 mg par Kg/24 h. ont montré un taux sanguin de 1,4 $\mu\text{g/cc}$ après 24 heures ; 48 heures après la dernière administration, l'antibiotique était devenu indosable.

J.C. GENTLES, après avoir noté histologiquement que chez les animaux traités les poils étaient devenus sains dans leur partie folliculaire et proximale, écrivait : "Ces constatations peuvent être expliquées en postulant que la griséofulvine s'est déposée dans la couche kératinisée de l'épiderme et pénètre dans le follicule pileux, où elle est vraisemblablement incorporée à la kératine nouvellement formée dans la tige du poil. On devrait donc pouvoir la retrouver à partir de cette kératine". Afin de vérifier cette théorie, ces chercheurs (J.C. GENTLES, M.J. BARNES et K.H. FANTES) recueillent la fourrure d'un cobbaye ayant reçu 30 à 40 mg par jour et par kg de poids de griséofulvine oralement, dans des conditions telles que l'on pouvait affirmer que la griséofulvine retrouvée ne pouvait provenir que des poils et non d'une quelconque source externe de contamination (souillure par feces, urines...).

Lavée à l'eau, puis extraite au méthanol, la fourrure livre deux extraits, l'un aqueux, issu de l'eau de lavage, l'autre méthanolique.

Après purification, ces extraits furent testés vis-à-vis de "Alter-naria Solani". En μg par gramme les chiffres obtenus furent sensiblement les mêmes dans les deux extraits : 2,7 et 2,8. Donc, d'un gramme de poils furent retirés entre 5 et 6 μg de griséofulvine dont la moitié provenant de l'eau de lavage et l'autre moitié extraite de la substance même du poil par le méthanol. Ces auteurs en concluaient que le filtrat aqueux contenait la griséofulvine effectivement déposée dans la kératine du poil.

De tous ces travaux, la conclusion logique est la suivante : "quel que soit le mécanisme, il semble bien que l'élimination des dermatophytes infectants soit due à l'incorporation de la griséofulvine aux tissus kératinisés. Dans ces tissus, en effet, on retrouve une concentration de griséofulvine suffisante à exercer l'action inhibitrice constatée in vitro."

D/- TOLERANCE EXPERIMENTALE

La tolérance de l'organisme animal à la griséofulvine est très grande, comme l'ont prouvé les premières expériences qui, toutes, ont donné des résultats très concordants.

La toxicité aigüe est atteinte avec de très fortes doses. C'est ainsi que le rat tolère encore des doses de 10 g par kg de poids, lorsqu'elles sont administrées par voie orale.

Des doses de 300 mg/kg/24 H. ont été administrées à des singes Rhesus pendant des semaines sans qu'aucun trouble n'ait été décelé.

Enfin, des rats mâles et femelles soumis à un régime, contenant de 50 à 100 mg par kilogramme de poids et par 24 heures, pendant plusieurs mois, n'ont montré aucune manifestation anormale, non plus que leur descendance. Des examens histologiques du sang et des viscères n'ont décelé aucune anomalie. Pourtant, en 1958, G.E. PAGET et A.L. WALPOLE avaient montré que des rats Wistar recevant par voie intra-péritonéale 2 grammes par kilogramme de poids de griséofulvine, pendant 4 jours, présentaient des lésions sévères au niveau des testicules et, moins marquées, au niveau de l'épithélium intestinal. Une dose unique de 200 mg en injection intra-veineuse produisait un arrêt transitoire des mitoses, au stade de la métaphase, particulièrement au niveau de la moelle osseuse et de l'intestin, sans preuves évidentes de la rupture des chromosomes.

Des expériences plus récentes, humaines, sur des volontaires, n'ont pas vérifié ces faits constatés chez le Rat. D'ailleurs, les expériences de G.E. PAGET étaient menées avec des doses très éloignées de la dose thérapeutique. Notre expérience apparaissant plus loin ne décèle pas d'intolérance majeure ou univoque du point de vue clinique et biologique.

- III -

EXPERIMENTATION CLINIQUEA/- GENERALITES

Nos observations cliniques se rapportent à des lésions provoquées par des parasites appartenant aux groupes des Dermatophytes et des Levures (plus précisément *Candida*).

A) Les Dermatophytes provoquent les dermatophyties, qui d'après le germe en cause, se répartissent ainsi selon la terminologie de Darier :

- a - pour les Trichophyton : trichophyties ;
- b - pour les Microsporum : microspories ;
- c - pour les Epidermophyton : epidermophyties.

Ces dermatophytes peuvent exercer leur action pathogène en des points différents du tégument et des phanères ; ce sont :

- a - au cuir chevelu : les teignes ;
- b - aux poils : kérions et sycosis ;
- c - sur la peau glabre : lésions variables dans leur aspect, mais dont le type le plus pur est représenté par l'herpès circiné ;
- d - aux plis : lésions reproduisant plus ou moins fidèlement l'aspect de l'eczéma marginé de Hebra ;
- e - au niveau des ongles : onyxis et perionyxis.

D'une façon générale, l'aspect clinique de ces lésions ne permet pas, à priori, de dire quel est le parasite en cause (une exception cependant, le favus dû au Trichophyton schonleini, dont l'aspect clinique est immédiatement évocateur). C'est dire l'importance et la nécessité des cultures.

B) Les Levures sont responsables d'un grand nombre de lésions, encore que leur authenticité n'est pas toujours admise de façon certaine. Les aspects dermatologiques réalisés sont multiples et souvent trompeurs.

Notre étude clinique a porté sur des malades provenant des consulta-

tions quotidiennes du Service. Dans l'ensemble, les traitements ont surtout été ambulatoires, toutefois, certains de nos malades étaient hospitalisés et nous ont permis de pratiquer des examens biologiques assez approfondis nécessaires à l'appréciation objective de la tolérance.

La majorité de nos observations comporte, parallèlement au diagnostic clinique, une identification du parasite responsable. Cette identification a été faite par examen direct et culture. Nous avons utilisé pour les cultures : des milieux de Sabouraud maltosés et éventuellement les milieux P.C.B. de l'Institut Pasteur.

Méthodes de traitement -

Le plus souvent, seul le traitement général à la griséofulvine a été utilisé à des doses variant de 0,25 à 0,50 g chez l'enfant, et de 1 g à 2 g chez l'adulte.

Des traitements locaux ont parfois été associés : il s'agissait alors de corps gras ou d'antiseptiques légers et banaux, ces derniers destinés à combattre une surinfection apparente.

Dans quelques rares cas, le manque momentané de griséofulvine nous a obligé à employer la nystatine ou d'autres antifongiques en usage externe.

Exceptionnellement, nystatine et griséofulvine ont été utilisées alternées ; il s'agissait alors d'affections extrêmement tenaces pour lesquelles il nous a paru intéressant de comparer l'action de ces deux produits.

Nous suivrons, dans l'exposition de nos résultats, le plan suivant :

- 1) Trichophyties
- 2) Epidermophyties
- 3) Microspories
- 4) Epidermomycoses et onychomycoses avec isolement de Candida
- 5) Teignes à parasite non identifié
- 6) Epidermomycoses cliniquement probables
- 7) Onyxis et périonyxis d'apparence mycosique.

B/- DERMATOPHYTIES

La griséofulvine s'est montrée active dans tous les cas de dermatophyties et la guérison a toujours été rapidement obtenue. Ces résultats concordent d'ailleurs parfaitement avec les observations des autres expérimentateurs, surtout en ce qui concerne les trichophyties. Il semble que la griséofulvine puisse être considérée actuellement comme le traitement quasi spécifique des affections dont les dermatophytes sont responsables.

A) Trichophyties : Sur 8 cas, nous avons obtenu 8 guérisons pour des durées de traitement n'excédant que rarement 30 jours et pour des doses quotidiennes comprises entre 0,50 et 1,50 g., selon l'âge des sujets.

B) Epidermophyties : Sur 3 cas, nous avons obtenu 2 guérisons, dans les mêmes conditions de rapidité et de doses.

C) Microspories : Nos 5 cas ont guéri après une durée moyenne de traitement de 15 jours environ.

Nous n'avons pas, à ce jour, constaté de récurrences chez les malades guéris par le premier traitement.

Observations -A) TRICHOPHYTIES

I.- Monsieur B. Edmond (obs.I9), comptable, âgé de 72 ans, est venu consulter le 14 Février 1959 pour quatre placards pustuleux du cou évoquant un kérion. Un premier traitement par la spiramycine per os et Hexomédine transcutanée locale a amélioré l'état inflammatoire, sans entraîner de régression notable des lésions des poils. Ceux-ci se détachent facilement à la pince et paraissent entourés d'une gaine blanchâtre.

La culture met en évidence Trichophyton mentagrophytes.

Le malade avait sans doute été parasité par un chat qui présentait

une dermite des oreilles.

A partir du 28 Février, le malade prend 1 g de griséofulvine par jour, ceci pendant 25 jours, soit 25 g au total ; la guérison est ainsi obtenue.

Tolérance bonne ; le malade signale seulement une baisse de l'appétit en fin de traitement.

- 2.- Monsieur D. Roger (obs. 28), cultivateur, âgé de 55 ans, a été hospitalisé le 9 Mars 1959 pour un large kérion de la région sous-mentale, de 80 mm de diamètre environ.

La culture met en évidence : Trichophyton mentagrophytes.

Le malade avait sans doute été contaminé par des chevaux.

La guérison est obtenue après 33 jours de traitement pendant lesquels le malade reçut 1,5 g de griséofulvine par jour, soit une dose totale de 50 g.

Tolérance bonne, sauf un épisode diarrhéique au cours de la dernière semaine, mais ce malade avait des antécédents d'entérite.

- 3.- Monsieur F. Gaston (obs. 127), agent technique d'aviation, âgé de 37 ans, consulte le 19 Novembre 1959 pour un volumineux kérion situé sur la pointe du menton sur lequel l'examen direct met en évidence Trichophyton mentagrophytes, tandis que la culture isole du staphylocoque blanc.

La griséofulvine est donnée à la dose de 1,5 g par jour pour une dose totale de 48 g.

Le malade est revu le 8 Février 1960 ; la guérison est totale.

Tolérance excellente.

- 4.- Le jeune M. Gérard (obs. 124), âgé de 4 ans, est présenté à la consultation le 14 Novembre 1959 pour un large kérion de 40 mm de diamètre de siège occipital droit, et un autre d'environ 10 mm de diamètre au niveau du vertex.

La culture met en évidence Trichophyton mentagrophytes.

Auparavant le petit malade avait été traité par spiramycine per os, et localement, solution de Milian et Bioccidan-hydrocortisone.

Après absorption de 16 g de griséofulvine à la dose journalière de 0,50 g, on constate une quasi guérison.

- 5.- Le jeune D. Roger (obs. I26), âgé de 14 ans, consulte le 16 Janvier 1960 pour des lésions d'herpès circiné trichophytique de la face interne de la jambe gauche. Les lésions sont érythémato-squameuses au centre et on note une vésiculation à la périphérie.

La culture met en évidence Trichophyton mentagrophytes.

Le malade reçoit 1 g de griséofulvine par jour, soit une dose totale de 15 g.

La guérison est constatée le 6 Février 1960.

Tolérance excellente.

- 6.- La jeune P. Jocelyne (obs. 62), âgée de 8 ans, est amenée à la consultation le 30 Mai 1959 pour une teigne suppurative de la région temporo-occipitale droite ; elle avait, de plus, une langue noire.

L'examen direct montre dans les cheveux la présence d'un parasite endo-ectothrix à grosses spores ; la culture ne mettra en évidence que *Candida albicans*. L'examen direct permettait cependant de penser que l'agent responsable était Trichophyton verrucosum dont on sait que la culture est difficile.

Un traitement de 28 jours à raison de 0,50 g de griséofulvine par jour a fait disparaître toute suppuration sans agir aucunement sur les lésions de la langue, pour lesquelles il faudra prescrire de la Nystatine locale et générale.

Un nouveau traitement comportant l'absorption de griséofulvine toujours à la dose de 0,50 g par jour pendant 32 jours, entraîne la guérison complète du cuir chevelu. La dose totale fut donc de 32 g.

Ultérieurement fut prescrit le traitement à la nystatine qui entraîna la guérison de la langue.

Tolérance bonne, en dehors d'un épisode diarrhéique en fin de traitement.

- 7.- La jeune H. Claudine (obs. E21), âgée de 8 ans, consulte le 7 Décembre 1959 pour une dermatose figurée, temporale gauche, mentonnière et rétro-auriculaire gauche. Ces lésions sont érythémateuses et squameuses avec périphérie rouge et vésiculeuse.

L'agent responsable de cette épidermomycose est Trichophyton verrucosum.

La malade reçoit la griséofulvine à la dose quotidienne de 1,50 g, pen-

dant 25 jours. Cette teigne suppurative apparaît alors pratiquement guérie. La malade est revue quelque temps après, sans poursuite du traitement, et on constate la guérison définitive.

B) EPIDERMOPHYTIES

Les épidermophyties, que nous avons eu à traiter, ont été très rapidement améliorées ou guéries par la griséofulvine, comme en témoignent les observations suivantes : 3 cas sur lesquels ont été obtenues 2 guérisons et 1 amélioration.

- 1.- Mademoiselle L. Cécile (obs. 105), âgée de 25 ans, employée de bureau, consulte le 26 Septembre 1959 pour une large plaque d'herpès circiné, où le prélèvement suivi de culture permet de mettre en évidence Epidermophyton floccosum.

La griséofulvine est donnée à la dose quotidienne de 1 g pendant 16 jours, soit une dose totale de 16 g.

La guérison complète est ainsi obtenue.

Tolérance excellente.

- 2.- Madame B. Andrée (obs. 31), âgée de 46 ans, sans profession, est venue consulter le 14 Mars 1959 pour des lésions érythémateuses et squameuses de l'aisselle droite ; l'examen montre également des lésions inguinales et une vulvite.

La culture met en évidence Epidermophyton floccosum sur les lésions axillaire et inguinales ; Candida albicans est retrouvé dans les pertes vaginales et sur les lésions inguinales.

L'administration quotidienne de 1,50 g de griséofulvine entraîne en quelques jours l'arrêt de l'extension des plaques circinées. La suppression du médicament pendant une semaine est suivie d'une nouvelle extension des lésions. La prise de 50 g en un mois entraîne une nette régression, avec disparition des squames et du prurit et négativation des prélèvements.

Un nouveau traitement est prescrit à la dose de 2 g par jour pendant 20 jours. Il se produit encore une nette amélioration. Il ne subsiste plus

qu'un aspect légèrement érythémateux des régions axillaires et inguinales ; la malade est ensuite perdue de vue.

- 3.- Le jeune B. Robert (obs. 45), âgé de 9 ans, est amené par sa mère (laquelle est notre malade précédente) ; il présente un placard marginé de la nuque érythémato-vésiculeux d'environ 60 mm x 50 mm.

La culture met en évidence, comme chez sa mère, Epidermophyton floccosum.

Le jeune malade reçoit quotidiennement de la griséofulvine à la dose de 0,75 g. La guérison est ainsi obtenue après 17 jours de traitement, soit pour une dose totale de 12,50 g.

La tolérance est très bonne.

C) MICROSPORIES

- 1.- La jeune J. Joelle (obs. 38), âgée de 3 ans, est amenée à la consultation pour une plaque érythémateuse et vésiculeuse du thorax, datant d'environ un mois et mesurant environ 35 mm sur 40 mm.

La culture met en évidence Microsporum canis.

La contamination est due à un chat.

La prise quotidienne de 0,25 g de griséofulvine pendant 16 jours entraîne la guérison complète.

La tolérance est bonne.

- 2.- La jeune B. Eliane (obs. 40), âgée de 11 ans, vient consulter pour six plaques érythémato-squameuses marginées de la poitrine, datant d'environ 15 jours.

La culture met en évidence Microsporum canis.

Les chats sont les compagnons de jeux habituels de la fillette.

La malade reçoit 1 g de griséofulvine par jour pendant 14 jours, au terme desquels on constate la guérison.

La tolérance est excellente.

- 3.- Le jeune G. Allain est amené consulter le 9 Mai 1959 (obs. 77). Il présente des lésions crouteuses et purulentes de la tempe gauche, du bras droit et

et de la cuisse gauche, accompagnées de lésions érythémateuses et squameuses du sourcil gauche et du menton.

La culture sur milieu de Sabouraud met en évidence Microsporum canis.

Le frère du jeune malade présente des lésions identiques, mais ne sera traité que par les médications externes classiques.

Après 14 jours de traitement, pendant lesquels l'enfant recevra chaque jour 0,50 g de griséofulvine, la guérison est totale, tandis que le frère n'est qu'amélioré.

La tolérance est excellente.

4.- Le jeune L. Jean-Marc (obs. 76), âgé de 9 ans, était traité sans aucun résultat par l'alcool iodé et ammonium quaternaire pour une teigne ton-dante à Microsporum canis depuis environ 4 mois. L'administration quotidienne de 0,50 g de griséofulvine pendant 15 jours entraîne la guérison totale.

5.- La jeune M. Evelyne (obs. 131), âgée de 3 ans et demi consulte le 12 Décembre 1959 pour une petite plaque de teigne tondante arrondie sur le sommet du crâne à gauche et une autre plus en arrière, sus-auriculaire droite ; une petite plaque d'herpès circiné sur l'épaule droite et une autre sur la cuisse droite ; un périonyxis gauche au pouce.

La culture met en évidence Microsporum canis.

Le 23 Janvier 1960 après 16 g de griséofulvine à la dose de 0,50 g par jour, on note une guérison pratiquement complète. Le 6 Février, sans qu'il y ait eu poursuite du traitement, la guérison est totale.

La tolérance a été excellente.

C/- CANDIDOSES

A) EPIDERMOMYCOSES AVEC PRESENCE DE CANDIDA

Les levures, et particulièrement *Candida albicans*, se seraient montrées "in vitro" pratiquement insensibles à la griséofulvine. Nous avons pour-

tant utilisé systématiquement cette dernière dans les épidermomycoses où seul *Candida albicans* a pu être retrouvé et isolé. Comme il apparaîtra à la lecture des résultats obtenus, son action a été plusieurs fois très intéressante. L'interprétation de tels faits est assez difficile. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées :

- L'action du médicament a pu porter sur quelque champignon pathogène, dont la présence et l'association étaient passées inaperçues, et on sait que l'action pathogène de *Candida* a souvent été mise en doute. Sa présence sur les lésions n'étant que secondaire à une atteinte microbienne ou mycélienne non révélée par la culture sur Sabouraud et envahie par le développement des *Candidae*. Leur association est d'ailleurs fréquente, réalisant par exemple le complexe des plis de GOUGEROT. De nombreux faits obligent cependant à admettre que *Candida albicans* puisse avoir un comportement pathogène.

- In vivo, les modifications provoquées ou subies par la griséofulvine ont pu avoir quelque activité sur *Candida albicans*. L'expérience dans la pratique des antibiogrammes montre en effet que les résultats obtenus in vitro ne sont pas toujours superposables à ceux obtenus in vivo. La griséofulvine métabolisée par l'organisme pourrait acquérir de nouvelles propriétés, expliquant son action sur les levures. D'ailleurs, peut-être les résultats thérapeutiques observés et ci-dessous rapportés sont-ils à rapprocher du fait que l'efficacité par voie orale de la griséofulvine sur les trichophyties et dermatophyties cutanées ne se retrouverait pas lors de son application cutanée locale : les essais de laboratoire montrant l'activité in vitro de la griséofulvine ne seraient ainsi, en fait, nullement superposables et directement transférables à son activité in vivo.

Quelle qu'en soit la raison, de nombreuses affections évoquant cliniquement des mycoses où seul *Candida albicans* avait été isolé, ont guéri sous l'action de la seule griséofulvine par voie buccale, comme le montrent les observations suivantes.

1.- La jeune O. Annick (obs. 8), âgée de 14 ans, est venue consulter pour des lésions érythémato-squameuses et circinées des aisselles et du dos de la main gauche, avec kératodermie palmaire bilatérale. Ces lésions, apparues à l'âge de trois ans, ont été traitées sans succès par de nombreuses médi-

cations (alcool iodé, vitadermacide nystatine).

La culture montre l'existence de Candida.

La malade reçoit pendant 40 jours 0,75 g par jour de griséofulvine et localement ~~crème~~ Vitadermacide : la guérison est obtenue.

Aucun incident d'intolérance n'a été signalé.

- 2.- Madame H. Jeanne (obs. 10), concierge, ~~âgée de 70 ans, est~~ venue consulter le 16 Février 1959 pour un ulcère de jambes. L'examen montre l'existence d'un intertrigo des orteils que la culture indique en rapport avec Candida albicans.

Aux bains de permanganate indiqués pour l'ulcère sont adjoints, pendant 12 jours, 1 g de griséofulvine par jour. La macération des espaces interdigitaux disparaît.

Tolérance excellente.

- 3.- Monsieur C. Jules (obs. 21), serrurier, âgé de 26 ans, est venu consulter le 7 Mars 1959 pour un médailillon sous-narinaire droit ayant déjà été traité sans succès par des pommades à la pénicilline et à l'hydrocortisone.

La culture sur milieu P.C.B. a mis en évidence des colonies crémeuses levuriformes. L'examen microscopique a identifié le Candida.

Le malade prend 1,50 g de griséofulvine chaque jour. Localement, usage d'Hexomédine transcutanée. Après 25 jours de traitement, la guérison est obtenue.

Aucun incident d'intolérance n'a été signalé.

- 4.- Monsieur C. Albert (obs. 25), électricien, âgé de 56 ans, a été hospitalisé le 27 Février 1959 pour une dysidrose palmo-plantaire accompagnée d'un intertrigo des aines et des orteils et des placards nummulaires parakératosiques des coudes et des creux poplités ; la culture a mis en évidence le Candida.

Le 4 Mars est institué un traitement à la griséofulvine : 1 g par jour pendant 10 jours. Le traitement est suspendu, car le malade accuse des pesanteurs gastriques ; mais en 10 jours de traitement, les lésions ont disparu.

5.- Monsieur C. Jacques (obs. 44), représentant, âgé de 40 ans, est venu consulter le 9 Avril 1959 pour une dysidrose palmaire infectée, avec intertrigo lamellaire et fissuré entre les orteils où la culture a révélé du Candida.

La prise de 1,50 g de griséofulvine pendant 25 jours entraîne la guérison totale.

La tolérance a été satisfaisante.

6.- Monsieur B. Paul (obs. 50), emballeur, âgé de 32 ans, est venu consulter le 2 Avril 1959 pour une épidermomycose importante des pieds, avec kératodermie plantaire et lésions parakératosiques sur les avant-bras. La langue est blanche et pileuse.

La culture met en évidence du Candida.

Après 21 jours de traitement à la dose quotidienne de 1,50 g, les lésions des mains et des pieds ont guéri.

La tolérance a été bonne.

7.- Monsieur C. Joseph (obs. 32), charpentier, âgé de 38 ans, est venu consulter le 10 Mars 1959 pour des lésions érythémato-squameuses, nummulaires du coude droit, du thorax et des régions inguinales, datant de 8 ans.

La culture sur milieu P.C.B. identifie le Candida.

Après un traitement de 16 jours à la dose quotidienne de 1,50 g, soit une dose totale de 24 g, les lésions ont pratiquement disparu, en dehors d'un placard du coude.

8.- Monsieur D. Daniel (obs. 42), vétérinaire, âgé de 42 ans, est venu consulter pour des lésions érythémateuses et finement squameuses plus ou moins circonscrites, siégeant sur le bras, les avant-bras et les cuisses. Il existait aussi un intertrigo macéré entre les orteils, où la culture met en évidence le Candida.

La première semaine, le malade prend 2 g de griséofulvine et la seconde semaine 1,50 g : les espaces entre les orteils, encore fissurés, sont alors asséchés et les lésions à distance ont presque complètement disparu.

Tolérance parfaite.

9.- Madame W. Germaine (obs. 101), sans profession, âgée de 49 ans, est venue consulter pour des lésions de dysidrose avec hyperkératose des régions palmo-plantaires et intertrigo des aines. Le début remonte à Décembre 1958.

L'examen microscopique direct montre la présence de Candida au niveau des orteils.

La griséofulvine est donnée à la dose de 1 g, puis 1,50 g, jusqu'à la dose totale de 33,50 g en 30 jours.

On note la disparition des lésions figurées inguinales ; les autres lésions sont seulement améliorées.

Tolérance bonne.

10.- Monsieur V. Bernard (obs. 16), cisailleur, âgé de 22 ans, est venu consulter le 14 Février 1959 pour une dysidrose vésiculeuse et érodée des paumes des mains et des doigts.

La culture met en évidence le Candida.

Un premier traitement par les bains de permanganate et une pâte à l'oxyquinaldine diminue le caractère aigu des lésions. Un traitement d'une semaine avec une dose quotidienne de 1,50 g de griséofulvine entraîne un assèchement et une cicatrisation des lésions. Mais la poursuite du traitement pendant une seconde semaine n'entraîne pas la disparition des lésions squameuses palmaires. Un traitement d'une semaine avec 4.000.000 d'unités de nystatine ne modifie en rien les lésions résiduelles. La griséofulvine est alors reprise à la dose quotidienne de 2 g pendant 21 jours. Après un total de 63 g de griséofulvine, seules persistent des lésions squameuses.

Tolérance satisfaisante, en dehors de quelques céphalées survenues les premiers jours et disparues malgré la poursuite du traitement.

11.- Le jeune D. Gérard (obs. 71), âgé de 13 ans, est suivi à la consultation pour une dysidrose palmo-plantaire.

La culture met en évidence Candida dans les lésions palmaires et plantaires. Le 16 Avril 1959, un traitement à la griséofulvine est essayé à la dose quotidienne de 0,75 g ; après 28 jours, soit après 21 g de griséofulvine, les lésions palmaires sont considérablement améliorées.

La tolérance a été bonne.

I2.- Madame V. Marie (obs. 74), âgée de 84 ans, est hospitalisée dans un service de chroniques ; elle est amenée à la consultation pour un intertrigo inguino-crural à bords nets et bien limités, à surface rouge et luisante.

L'examen direct met en évidence Nocardia minutissima et du Candida albicans est retrouvé à la culture.

La malade reçoit chaque jour 1,50 g de griséofulvine. Après deux semaines de ce traitement, la rougeur des lésions est moins vive, la turgescence a disparu ; en somme, une amélioration certaine semble s'être produite. Cependant, par la suite cette amélioration ne se confirme pas ; les lésions seront traitées par la solution de Milian avec succès.

Tolérance bonne.

I3.- Monsieur C. Jacques (obs. 111), agent technique, âgé de 30 ans, vient consulter le 3 Septembre 1959 pour un eczéma marginé à limites assez peu précises, mais peut-être modifié par des applications thérapeutiques antérieures qui n'avaient entraîné aucun résultat valable. Il s'y associait des squames dans le dernier espace interdigital des orteils.

La culture met en évidence du Candida dans l'aîne et du Scopulariopsis brevicaulis au niveau des orteils.

Ce malade reçoit 1 g de griséofulvine pendant 12 jours, avec localement une pommade acide. On n'observe aucune amélioration et le traitement sera ultérieurement poursuivi par la nystatine.

Tolérance bonne.

I4.- Madame F. Eliane (obs. 112), blanchisseuse, âgée de 26 ans, vient consulter le 3 Septembre 1959 pour des lésions erythémato-squameuses des aisselles ; ces lésions sont circonscrites, datant d'environ trois mois. Elles ont été traitées antérieurement par de la pommade à l'hydrocortisone.

La culture met en évidence Candida albicans associé à un staphylocoque blanc.

La malade reçoit une dose quotidienne de 1 g de griséofulvine pendant 17 jours. Localement sont ajoutés savon et pommade acides. Une amélioration nette se dessine au début du traitement, mais transitoire et la gri-

séofulvine est abandonnée.

Tolérance bonne.

- I5.- Madame D. Yvonne (obs. II4), âgée de 64 ans, vient consulter le 5 Septembre 1959 pour des lésions érythémato-squameuses du dos des orteils, des espaces interdigitaux et remontant sur l'avant-pied ; les lésions du creux plantaires sont identiques.

Une culture montre la présence de Candida albicans.

La malade a d'abord été traitée par la solution de Milian, pommade type Dalibour, puis par l'alcool iodé et pâtre acide, sans succès.

Le 12 Octobre, la griséofulvine est prescrite à la dose quotidienne de 1 g, avec association locale d'une crème type Dalibour ; la malade reçoit en tout 32 g. Aucune amélioration notable ne se manifeste.

Tolérance bonne.

- I6.- Madame B. Alice (obs. 59), âgée de 61 ans, ménagère, vient consulter pour des lésions de dysidrose au niveau des régions palmo-plantaires, avec squames entre les orteils.

La culture isole des levures.

La griséofulvine, donnée à la dose de 1 g par jour pendant 13 jours, entraîne la guérison complète.

Tolérance bonne.

- I7.- Mademoiselle R. Yvette (obs. 104), âgée de 26 ans, ouvrière sur presses, se présente à la consultation le 3 Octobre 1959 pour intertrigo érythémateux et squameux des 2ème, 3ème, 4ème espaces de la main gauche, avec atteinte dorsale des quatre derniers doigts et atteinte de la main droite.

La culture met en évidence Candida albicans.

La griséofulvine est donnée pendant 23 jours à la dose quotidienne de 1 g. Aucune amélioration n'est notée.

Tolérance bonne.

Nous avons dû, à trois reprises, interrompre le traitement pour intolérance.

Dans les trois cas, la dose de griséofulvine avait été de 1,50 g par jour. Le premier malade (obs.36) a dû être arrêté au bout de deux jours, en raison de la survenue de nausées et vertiges. Le second malade (obs.43) a vu apparaître, en fin de première semaine de traitement, des vomissements importants. Enfin, notre troisième malade a présenté trois jours après le début des prises un épisode diarrhéique entraînant l'interruption du traitement (obs. 79).

B) ONYXIS ET PERIONYXIS AVEC PRESENCE DE CANDIDA

Dans plusieurs des cas décrits ci-dessous, la griséofulvine a eu un effet remarquable. Sur 8 cas, nous avons eu 2 guérisons totales, 3 améliorations dont l'une est pratiquement une guérison (obs. 103), 3 échecs, mais deux traitements ont été trop brefs (dont un par manque momentané de griséofulvine) et le dernier par suite d'une intolérance.

Nous attirons d'ailleurs l'attention sur la difficulté rencontrée dans le traitement de ces affections essentiellement traînantes que sont les onyxis et périonyxis. Ce traitement demande habituellement plusieurs mois et il est souvent difficile d'obtenir de nos malades une régularité suffisante dans les consultations.

1.- La jeune C. Nadine (obs. 113), âgée de 5 ans et demi, est amenée à la consultation le 12 Octobre 1959 pour un onyxis de l'index gauche.

La culture montre la présence de Candida albicans.

La griséofulvine est donnée à la jeune malade à la dose de 0,25 g par jour pendant une première période de 28 jours, au terme de laquelle on note une nette amélioration. Une seconde période de 28 jours est alors entamée, toujours à la dose quotidienne de 0,25 g et le 1er Février 1960, on note une guérison totale.

La tolérance est excellente.

2.- Madame P. Henriette (obs. 125), âgée de 56 ans, infirmière, consulte le 21 Novembre 1959 pour un périonyxis et un onyxis des 3ème, 4ème doigts

de la main droite et des 2ème, 3ème, 4ème, 5ème doigts de la main gauche. Ces lésions sont un peu douloureuses et il s'y associe une langue pileuse.

La culture isole Candida.

Après un mois de traitement à la dose quotidienne de 1 g, on note une amélioration certaine avec disparition du périonyxis ; les ongles repoussent normalement montrant un sillon net à l'union 3/4 antérieur et 1/4 postérieur.

Le 10 Janvier 1960, la guérison est totale.

La tolérance est excellente.

- 3.- Madame P. Jacqueline (obs. 103), âgée de 35 ans, sans profession, vient consulter pour périonyxis et onyxis datant de 6 ans et atteignant les 1er, 3ème, 4ème doigts de la main droite et les 2ème, 3ème et 5ème doigts de la main gauche. Les lésions unguéales ont l'aspect de vagues successives.

La culture montre Candida albicans.

La griséofulvine est donnée à la dose de 1,50 g par jour pendant 29 jours. Le 27 Janvier 1960, on note une amélioration spectaculaire.

Tolérance excellente.

- 4.- Mademoiselle C. Marie-Noelle (obs. 14), âgée de 21 ans, infirmière dans une crèche, est venue consulter le 16 Février 1959 pour un onyxis de l'auriculaire et de l'annulaire droit avec un périonyxis de l'annulaire. Ces lésions unguéales avaient débuté en Octobre 1958.

Les cultures ont mis en évidence Candida.

La prise pendant 10 jours de 1 g de griséofulvine n'a entraîné aucune modification notable, mais la durée du traitement a été trop brève.

Tolérance bonne.

- 5.- Mademoiselle T. Annick (obs. 24), âgée de 21 ans, serveuse de café, est venue consulter pour un onyxis du pouce gauche et un périonyxis de tous les doigts, apparu l'an dernier, mais ayant spontanément régressé sensiblement pendant l'été.

La culture met en évidence Candida albicans.

La prise pendant un mois de 1 g de griséofulvine entraîne la disparition du périonyxis.

Tolérance excellente.

- 6.- Monsieur J. Casimir (obs. 15), cafetier, âgé de 52 ans, est venu consulter le 17 Février 1959 pour un onyxis des doigts de la main droite (sauf l'index) et de la main gauche (sauf le pouce et l'index), toutes les lésions datant de 2 ans.

Les cultures mettent en évidence le Candida.

Le malade prend 1 g de griséofulvine par jour pendant une semaine, puis 1,50 pendant une deuxième semaine, sans aucun traitement local. On note que l'onyxis est amélioré ; le malade signale que "le pus ne se forme plus", le décollement des bords latéraux des ongles a diminué, les lésions de l'annulaire droit ont même disparu. Il persiste quelques lamelles aux 3^e et 4^e espaces interdigitaux du pied droit.

La malade a suspendu son traitement en raison de la survenue d'un épisode douloureux hépato-vésiculaire ne s'étant pas accompagné de subictère ; 8 jours plus tard, la langue est saburrale ; aucun antécédent analogue n'avait été signalé chez cet éthylique.

- 7.- Madame H. Yvette (obs. 81), âgée de 27 ans, comptable, vient consulter pour un périonyxis des 2^e et 3^e doigts de la main droite, un onyxis du bord interne du 3^e doigt, onyxis du bord interne du 3^e doigt gauche, fissuration du 4^e espace interdigital droit des orteils.

La culture met en évidence Candida albicans.

La griséofulvine est donnée à la dose quotidienne de 1,50 g pendant 16 jours. Aspect inchangé, le malade est perdu de vue par la suite.

Tolérance bonne.

- 8.- Madame M. Geneviève (obs. 106), âgée de 34 ans, mère de famille, vient consulter le 14 Novembre 1959 pour un périonyxis suppurant de l'annulaire droit; le médius est également atteint. Le début de ces lésions remonte à 2 ans. Le traitement antérieur a été : ablation des ongles et pénicilline in situ.

La culture met en évidence Candida albicans.

La malade reçoit 1 g de griséofulvine par jour. Au terme des 15 premiers jours, la douleur, la suppuration ont disparu. Le traitement est poursuivi pendant 15 autres jours, mais aucune amélioration nouvelle ne se manifeste. Un traitement à la nystatine est alors entrepris, mais la suppuration et les douleurs réapparaissent. La griséofulvine à nouveau prescrite à la dose de 1,50 g fait cesser la suppuration après 15 jours. L'action sur ces symptômes a donc été nette deux fois de suite, mais la poursuite du traitement n'entraîne pas la guérison réelle. La malade prend actuellement : griséofulvine et nystatine associées.

La tolérance a été excellente pendant toute la durée du traitement.

C) EPIDERMOMYCOSES ET ONYCHOMYCOSES ASSOCIEES AVEC PRESENCE DE CANDIDA

Cette association lésionnelle a vu la griséofulvine totalement échouer dans un cas, et améliorer assez nettement les trois autres cas.

- 1) Monsieur T. Areski (obs. 46),ouvrier spécialisé, âgé de 55 ans, a été hospitalisé le 20 Mars 1959 pour un intertrigo et onyxis des orteils datant de plusieurs années.

La culture a mis en évidence du Candida.

Malgré l'association d'un traitement local à l'alcool iodé et à la pâte acide avec l'administration orale de 1,50 g de griséofulvine pendant 20 jours (soit un total de 30 g), aucune amélioration n'a été constatée.

La tolérance a été bonne, confirmée par des explorations biologiques ne montrant aucune modification des épreuves rénales et hépatiques.

- 2) Monsieur M. Robert (obs. 1), ouvrier agricole, âgé de 32 ans, a été hospitalisé le 13 Janvier 1959 pour une dysidrose palmaire avec fissures, onyxis et périonyxis du médius et de l'annulaire droits ; les ongles sont très épaissis, les phalanges sont boudinées, la pulpe des doigts est crevassée. L'examen des pieds montre une macération considérable entre tous les orteils.

La culture sur milieux de Sabouraud et P.C.B. met en évidence du Candida.

Un traitement préalable par l'alcool iodé étant demeuré sans résultats, le malade prend chaque jour 1 g de griséofulvine pendant 18 jours; les lésions fissulaires de la paume des mains et de la pulpe des doigts ont alors disparu. La macération des espaces entre les orteils n'existe plus. Les lésions unguéales subsistent. Au total, il y a amélioration des lésions cutanées, mais persistance des lésions unguéales.

Aucun incident d'intolérance n'est à signaler.

3.- Monsieur B. Jacques (obs. 34), ingénieur, âgé de 24 ans, est venu consulter le 20 Mars 1959 pour un intertrigo de l'aisselle droite et une dysidrose palmaire avec onyxis de plusieurs doigts et de tous les orteils.

La culture des lamelles prélevées sous l'ongle du gros orteil a montré la présence de Candida.

Après la prise de 50 g de griséofulvine en 36 jours, on constate la guérison des lésions cutanées, des ongles des doigts, de l'intertrigo des orteils et une amélioration très nette de l'ongle du gros orteil.

Tolérance excellente.

D/- CAS CLINIQUES SANS IDENTIFICATION DE PARASITES

A) TEIGNE

La jeune P. Andrée (obs. 92) vivant à la campagne, âgée de 6 ans, a été hospitalisée le 30 Mai 1959 pour une teigne suppurative bitemporale. La culture sur milieu de Sabouraud a été lente à pousser et un incident n'a pas permis son identification.

Après la première semaine de traitement, à la dose quotidienne de 0,75 g, l'aspect suppuratif était remplacé par un aspect érythémato-squameux de bon augure. Après 28 autres jours de traitement à la dose quotidienne de 0,50 g, une amélioration considérable s'est produite ; reste sans doute un cuir chevelu érythémateux, et quelques cheveux s'arrachent encore très facilement, mais la plupart des cheveux semblent redevenus normaux ou en bonne repousse.

La Tolérance a été excellente.

B) EPIDERMOMYCOSES CLINIQUEMENT VRAISEMBLABLES

15 cas ont été traités. 9 guérisons semblent confirmer l'origine mycosique vraisemblable, ainsi que 2 améliorations considérables. Sur les 3 échecs, pour deux d'entre eux il s'agissait peut-être de lésions non mycosiques, le dernier malade n'a suivi le traitement que deux jours du fait d'une intolérance. Il ne s'agit donc pas à proprement parler d'un échec.

a) Guérisons et parfaite tolérance

1.- Monsieur P. Raymond (obs. 11), plombier, âgé de 47 ans, vient consulter pour une dermo-épidermite en médaillons à maximum périphérique, siégeant sur les cuisses accompagnée d'un discret intertrigo des orteils. Cette dermite est apparue 3 semaines auparavant après que le malade eut traité son chien pour un "eczéma". Néanmoins, les cultures sur milieu Sabouraud et P.C.B. n'ont pas poussé.

La prise quotidienne de ^{1 g} de griséofulvine pendant 15 jours a entraîné la guérison.

Aucun incident d'intolérance n'a été noté.

2.- La jeune Béatrice (obs. 64), âgée de 13 mois, a été amenée à la consultation le 4 Juin pour une large plaque érythémato-squameuse du bras droit évoquant une épidermomycose figurée et datant d'un mois.

La culture sur milieu de Sabouraud a été faite sans résultat, mais une enfant voisine avait été traitée et améliorée peu avant par un traitement antimycosique. Une solution iodée précédemment appliquée n'avait entraîné aucune amélioration, mais peut expliquer la négativité des cultures.

Une semaine après la prescription de 0,25 g de griséofulvine par jour, la guérison a été obtenue.

Aucun incident d'intolérance n'a été noté.

3.- Madame D. Anne-Marie (obs. 78), chef de service, dans une maison d'édition, âgée de 40 ans, est venue consulter le 6 Mai 1959 pour une épider-

momycose figurée érythémato-squameuse du pli du coude ayant débuté 3 semaines auparavant.

La culture n'a pas poussé, mais une contamination animale était très vraisemblable, la malade ayant l'habitude de jouer avec un chien et un chat que nous n'avons pu examiner.

Après une semaine de traitement à la dose de 1 g par jour, toute desquamation avait disparu ; la semaine suivante la guérison était complète.

Tolérance excellente.

- 4.- Mademoiselle C. Jane (obs. 91) jeune anglaise, âgée de 19 ans, est venue consulter le 4 Juin pour un eczéma marginé axillaire ayant débuté quelques semaines auparavant.

La culture n'a mis en évidence que des Penicillium Aspergillus.

Après 18 jours de griséofulvine à la dose quotidienne de 1 g, une amélioration considérable est obtenue ; il ne persiste que quelques taches érythémateuses.

La tolérance a été excellente.

- 5.- Monsieur D. Marcel (obs. 22), manutentionnaire, âgé de 52 ans, est hospitalisé le 28 Février 1959 pour une dermo-épidermite des pieds siégeant au-dessous des faces latérales et entre les orteils, accompagnées de lésions érythémateuses inguinales et axillaires.

Un prélèvement est effectué dans le premier espace interdigital du pied droit, mais sans résultat.

Après 30 jours de traitement par 1,50 g de griséofulvine (associé à des badigeons d'éosine à 2 % en solution alcoolique), la guérison est obtenue. La dose totale fut donc de 45 g.

Tolérance bonne dans l'ensemble, bien que le malade ait signalé un goût amer des comprimés quand ils ne sont pas avalés rapidement.

- 6.- Monsieur M. Georges (obs. 23), mécanicien dentiste en retraite, âgé de 76 ans, a été hospitalisé le 15 Novembre 1958 pour une dysidrose des pieds et des mains. Il a été traité sans succès par bains de permanganate, solution de Milian, alcool iodé à 1 %, pommade acide.

Après 10 jours de traitement par la griséofulvine, les téguments sont secs et squameux ; toute vésiculation a disparu. Cinq jours plus tard, le malade est pratiquement guéri.

Tolérance bonne.

- 7.- Monsieur B. Henri (obs. 49), fraiseur sur métaux, âgé de 62 ans, est venu consulter le 28 Mars 1959 pour un eczéma nummulaire des mains et des avant bras, avec dysidrose palmaire et important intertrigo macéré entre les orteils. Aucun parasite végétal n'est décelé à la culture.

Après 7 jours de griséofulvine à la dose quotidienne de 1,50 g, les lésions étaient nettement moins suintantes. Le traitement a été alors remplacé par une médication locale banale, en raison d'un manque passager de griséofulvine. La griséofulvine est reprise aux mêmes doses pendant 10 jours : pour une dose totale de 25,5 g, toutes les lésions cutanées ont disparu, à l'exception d'une légère macération entre les orteils.

Tolérance parfaite.

- 8.- Madame B. Olga. Vient consulter le 13 Février 1960, pour des éléments d'herpès circiné typiques très étendus et constituant de larges placards sur les membres inférieurs ; ces éléments évoluent depuis deux mois environ. L'agent contaminateur semble être un chien soigné par la malade.

La culture n'a pas été pratiquée.

La griséofulvine est prescrite à la dose de 1,50g/jour; 7 jours plus tard, on constate une amélioration spectaculaire.

Devant l'association de quelques éléments de folliculite, on prescrit en association avec la griséofulvine, 3 comprimés par jour de tétracycline-nystatine, la dose de griséofulvine étant ramenée à 4 comprimés par jour, soit 1 g.

Le 1er Mars 1960, la guérison est en bonne voie ; la dose de griséofulvine est diminuée à 3 comprimés, et le 15 Mars, la guérison complète est obtenue.

- 9.- Monsieur A. Ahmed (obs. 56), maçon, âgé de 40 ans, a été hospitalisé pour importante dysidrose palmo-plantaire.

Sur les cultures, ni champignons ni levures n'ont poussé.

Après 20 jours de griséofulvine à la dose quotidienne de 1,50 g, la guérison est obtenue.

La tolérance a été bonne. Les épreuves fonctionnelles hépatiques n'apparaissent pas perturbées par le traitement.

IO.- Le jeune R. Michel (obs. 61), âgé de 14 ans, apprenti boucher, élevant des veaux, est venu à la consultation le 2 Mai 1959 pour un placard marginé et circoné érythémato-squameux de l'aile du nez, de la joue et de la région sous-narinare droite évoquant nettement une épidermomycose. Si la culture sur milieu de Sabouraud maltosé, avec actidione, n'a permis d'identifier qu'un Scopulariopsis brevicaulis particulièrement envahissant, un élément mycélien blanchâtre a pu être isolé après trois semaines de culture, mais le repiquage n'a pas permis son identification.

Pourtant, après 14 jours de griséofulvine à la dose quotidienne de 0,75 g, toute lésion cutanée a disparu.

Tolérance excellente.

II.- Monsieur R. Raymond (obs. 69), âgé de 54 ans, a été hospitalisé pour un eczéma des membres inférieurs. L'existence d'une dysidrose plantaire a fait pratiquer une culture qui n'a montré qu'un *Penicillium* et du staphylocoque doré.

L'administration quotidienne de 1,50 g de griséofulvine amena après 18 jours de traitement, la guérison. Soit pour une dose totale de 27 g.

Tolérance bonne.

12.- Monsieur C. Georges (obs. 80), retraité, âgé de 76 ans, est venu consulter le 27 Avril 1959 pour une dysidrose des pieds avec oedème, grosses vésicules et importante macération entre les orteils.

La culture ne montre aucun parasite.

Cependant, l'administration quotidienne de 1,50 g de griséofulvine pendant 8 jours, sans autre traitement local que des bains de permanganate, a entraîné une disparition des vésicules et de l'oedème.

Aucune intolérance n'est à signaler.

b) Echecs dans les cas cliniquement douteux

1.- Monsieur M. Henri (obs. 7), ajusteur, âgé de 63 ans, a été hospitalisé le 1er Février 1959 pour une dermo-épidermite érythémato-squameuse des membres et du visage. La prédominance des lésions aux aisselles, aux aines et entre les orteils, fait envisager le diagnostic d'épidermomycose. Un premier traitement par bains de permanganate et pommade cupro-zincique type Dalibour était resté sans résultat.

L'administration pendant 15 jours de griséofulvine à la dose quotidienne de 1 g s'avère décevante. Il est cependant noté qu'aucun prélèvement n'est venu confirmer l'origine mycosique de cette dermo-épidermite.

Tolérance très bonne. Biologiquement, les épreuves hépatiques et rénales avant et après traitement sont sensiblement analogues.

2.- Monsieur C. Bénito (obs. 17), chauffeur, âgé de 22 ans, est venu consulter le 9 Février 1959 pour un eczéma nummulaire des avant-bras et du dos de la main gauche, accompagné d'un petit placard situé en arrière de la malléole interne gauche et de quelques lamelles entre les orteils. Un premier traitement par bains de permanganate et application de pommade type Dalibour n'a entraîné aucune amélioration.

L'origine mycosique de l'affection n'est pas confirmée par la culture.

Un traitement par la griséofulvine à la dose quotidienne de 1,50 g pendant une semaine n'est suivi d'aucune amélioration.

Tolérance excellente.

c) Interruption précoce du traitement

Monsieur L. Michel (obs. 4), metteur au point de moteurs à réaction, âgé de 28 ans, vient consulter pour des éléments érythémato-squameux et circinés des épaules et de la face latérale gauche du cou, avec quelques lésions lamellaires entre les orteils. Cependant, la culture sur milieu de Sabouraud ne pousse pas, ni sur P.C.B.

La prise pendant 48 heures de 2 g de griséofulvine a entraîné céphalée et lourdeurs d'estomac qui disparaissent dès l'arrêt du traitement. Il est à signaler que ce malade absorbait les comprimés en dehors des repas.

C/- ONYXIS ET PERIONYXIS D'APPARENCE MYCOSIQUE

Trois cas d'onyxis avec périonyxis, où la preuve de la mycose n'a pu être apportée par prélèvement et culture, ont tous trois réagi favorablement à l'administration de griséofulvine, du moins en ce qui concerne le périonyxis.

Les deux premiers ont confirmé l'habituelle bonne tolérance, le troisième (nausées et migraines) a montré que les rares incidents rencontrés sont bénins.

1.- Monsieur S. Emile (obs. 27), tourneur outilleur, âgé de 52 ans, est venu consulter pour un onyxis de nombreux doigts.

La culture n'a pas poussé.

L'administration de 1,50 g de griséofulvine pendant 16 jours, soit un total de 24 g n'a pas entraîné d'amélioration sensible en dehors de la disparition du périonyxis qui existait à un doigt.

La tolérance a été bonne.

2.- Madame P. Catherine (obs. 75), âgée de 56 ans, a été vue la première fois le 20 Avril 1959 pour un onyxis avec périonyxis du pouce droit.

La culture n'a pas poussé.

La première semaine, l'administration locale d'Hexomédine transcutanée n'a donné aucun résultat. La semaine suivante, la prise quotidienne de 1,50 g de griséofulvine entraîne la disparition du périonyxis. Mais par la suite, cette amélioration ne se fait plus nette et le traitement est repris par les anti-fongiques classiques.

La tolérance a été bonne.

3.- Mademoiselle P. Josette (obs. 48), manoeuvre, âgée de 22 ans, est venue consulter pour un onyxis avec périonyxis de trois doigts.

La culture a mis en évidence une levure.

La prise de 1,50 g de griséofulvine pendant 25 jours (total 37,5 g) entraîne la disparition du périonyxis et de tout décollement latéral. Dans les derniers jours du traitement sont apparues nausées et migraines, qui disparaissent dès la cessation du traitement.

- IV -

R E S U L T A T S D ' E N S E M B L EA/- RESULTATS CLINIQUES

a) Nous avons obtenu 35 guérisons totales :

- . 4 Kérions à Trichophyton mentagrophytes (obs. 19,28,127,124) ;
- . 1 Herpès circiné à Trichophyton mentagrophytes (obs. 126) ;
- . 1 Herpès circiné à Trichophyton verrucosum (obs. 121) ;
- . 1 Teigne à Trichophyton verrucosum probable (obs. 62) ;
- . 1 Teigne à Trichophyton verrucosum (obs. 52) ;
- . 1 Herpès circiné à diagnostic mycologique non fait ;
- . 2 Epidermophyties à Epidermophyton floccosum (obs. 45, 105) ;
- . 3 Epidermomycoses figurées à Microsporum canis (obs. 38,40,77) ;
- . 2 Teignes à Microsporum canis (obs. 76, 131) ;
- . 7 Epidermomycoses avec présence de Candida (obs. 8,10,21,25,44,50,59) ;
- . 2 Onyxis avec Candida (obs. 113, 125) ;
- . 10 Epidermomycoses, figurées ou non à germes indéterminés
(obs. 11,64,78,22,49,23,56,61,69,80).

b) Nous avons obtenu 19 améliorations nettes et souvent considérables dont plusieurs ont été perdues de vue et dont on peut penser avec juste raison que la guérison totale était proche (obs. 31, 32, 42).

- . 1 Epidermophytie à Epidermophyton floccosum (obs. 31) ;
- . 7 Epidermomycoses avec présence de Candida (obs. 42,32,16,101,71,74,112) ;
- . 4 Onyxis et périonyxis avec présence de Candida (obs. 103,24,15,106) ;
- . 2 Epidermomycoses et onychomycoses associées avec présence de Candida
(obs. 1, 34) ;
- . 1 Teigne non identifiée (obs. 92) ;
- . 1 Epidermomycose figurée (obs. 91) ;
- . 3 Onyxis et périonyxis, sans germes identifiés où le périonyxis a été guéri (obs. 27, 48, 75).

la lignée spermatique. Aussi, bien que les doses utilisées en thérapeutique soient très inférieures, pour les traitements de longue durée nécessités en particulier pour les onychomycoses, une surveillance de l'hémogramme a-t-elle été envisagée.

Parallèlement à nos essais cliniques et dans la mesure où nos malades hospitalisés nous permettaient une étroite surveillance, nous avons effectué des contrôles de tolérance biologique portant sur les épreuves rénales hépatiques et sanguines. Ces épreuves étant faites avant et après traitement.

1) Hémogrammes : (obs. 46,54,66,69,82,23,56)

Dans un seul cas, nous avons observé, après traitement de 18 jours et malgré une tolérance clinique parfaite, une certaine tendance à l'anémie avec légère baisse du nombre des globules blancs (obs.56).

2) Explorations hépatiques : (obs. 23,22,46,54,56,69,82,7)

Les modifications observées après administration de griséofulvine ne dépassent pas dans l'ensemble les possibilités de variations normales ou les marges de précisions et d'erreurs des techniques employées.

3) Explorations rénales : (obs. 7,22,54,69)

Nous n'avons observé aucune modification de fonctionnement du filtre rénal. Les épreuves consistèrent en recherche d'albuminurie, épreuve à la phénolsulfone phtaléine, estimation de la clearance uréique (Van Slyke).

Cliniquement, la tolérance a dans l'ensemble été excellente et les quelques incidents présentés par nos malades restèrent toujours bénins. Ces incidents furent surtout observés lors des premiers essais, alors que les malades avaient pris le médicament en dehors des repas. Les troubles présentés par certains malades à types de céphalées, diminution de l'appétit, nausées, vomissements, pesanteurs gastriques, épisodes diarrhéiques, douleurs hépatovésiculaires ont très rapidement cédé, le plus souvent en quelques heures après l'arrêt du traitement.

D'ailleurs, les quelques céphalées initiales ont été parfaitement compatibles avec la poursuite sans inconvénient du traitement. Enfin, la

substitution de la forme " dragées " à la forme " comprimés " a fait disparaître certaines sensations de pesanteurs gastriques.

D/- DISCUSSION

Parallèlement à notre expérimentation, de nombreuses études sur la griséofulvine ont été menées par de nombreux auteurs en France. Parmi ces travaux, il convient d'insister tout particulièrement sur la communication de MM. DEGOS, E. RIVALIER et P. LEFORT, présentée à la Société française de Dermatologie et de Syphilligraphie le 14 Mai 1959 et concernant le traitement des teignes. Ces auteurs ont pu, grâce au Service du cuir chevelu de l'Hôpital Saint-Louis, expérimenter la griséofulvine sur un grand nombre de teignes. Ils ont analysé les cheveux de malades traités et ces examens microscopiques précis ont montré le processus aboutissant à la disparition des parasites. La mesure de la proportion non parasitée du poil a montré que l'arrêt de la pullulation du parasite correspond aux tout premiers jours du traitement et leur conclusion rejoint celle de J.C. GENTLES qui attribue la guérison à une imprégnation de la kératine par la griséofulvine, celle-ci s'oppose par action surtout fongistatique au développement des parasites. La griséofulvine doit rendre inutiles les épilations radiothérapiques des teignes du cuir chevelu.

Ces conclusions s'accordent parfaitement avec celles que nous avons été amené à poser : la griséofulvine est la thérapeutique spécifique des affections dues aux diverses variétés de dermatophytes.

Notre expérimentation s'est par ailleurs étendue à l'étude de l'action du nouvel antibiotique sur les affections cutanées à levures. Les résultats que nous apportons méritent de faire reconsidérer le problème de cette action. L'étude de l'action in vitro de la griséofulvine a été menée en France par M. E. DROUHET. Il en résulte que les dermatophytes sont inhibés avec des concentrations de griséofulvine allant de 0,62 à 5 µg par centimètre cube de milieu. "Par contre, aucune action n'a pu être décelée contre *C. albicans* ou d'autres champignons levuriformes". Cependant, de nombreuses observations que nous rapportons sembleraient démontrer l'action in vivo de l'antibiotique étudié. Ce fait, pour l'explication duquel nous avons précédemment soulevé plusieurs hypothèses, semble extrêmement intéressant.

C O N C L U S I O N S

La griseofulvine est un produit à propriétés antifongiques reconnues dès 1947 et dont les premières utilisations en thérapeutique humaine remontent seulement à 1958. Son absorption per os entraîne la guérison rapide de nombreuses affections mycosiques cutanées.

Nous avons étudié l'action de la griséofulvine chez 66 malades. Ces observations comprennent : 8 Trichophyties, 3 Epidermophyties, 5 Microspories, 20 Epidermomycoses avec isolement Candida, 8 Onyxis et périonyxis avec isolement de Candida, 3 Epidermomychoses et onychomycoses associées avec Candida, 1 Teigne à parasite non identifié, 15 Epidermomycoses cliniquement probables, 3 Onyxis avec perionyxis à parasites non identifiés.

Ces lésions ont été traitées par des doses quotidiennes de 1 à 2 g pour l'adulte, et de 0,25 à 0,75 g pour l'enfant.

Dans un souci de rigueur expérimentale, la griséofulvine a été donnée seule ou très exceptionnellement, associée à des soins locaux à activité antifongique pratiquement nulle.

Les résultats suivants ont été obtenus :

- . 35 guérisons
- . 19 améliorations
- . 12 échecs

Cependant, sur ces 12 échecs, 5 représentent des arrêts précoces de traitement, et 2 des lésions dont la nature d'épidermomycose devait être d'emblée mise en doute. Ces restrictions faites, il reste 5 échecs certains, concernant des cas où un dermatophyte n'avait pu être décelé.

Les délais moyens nécessaires à la guérison sont compris entre 15 et 30 jours, exception faite des onyxis dont on sait la grande résistance qu'ils opposent à la thérapeutique. L'élaboration de l'ongle étant très lente, l'élimination de toute lésion unguéale est nécessairement retardée.

Un des grands mérites de la griséofulvine est de ne pas exposer aux

intolérances et sensibilisations cutanées si fréquentes dans les applications anti-mycosiques par voie externe. Nous pensons cependant que son association aux antifongiques classiques est possible et susceptible et raccourcir encore les délais de guérison. C'est ainsi que dans un cas récent d'eczéma marginé de Hébra important, l'association de griséofulvine générale et d'alcool iodé local, a entraîné la guérison en 10 jours.

Les résultats obtenus conduisent aux conclusions suivantes :

1) La griséofulvine est très active et mérite d'être considérée comme le traitement spécifique de tous les cas de dermatophyties. Elle constitue en particulier une véritable révolution dans le traitement des teignes, et sur ce point capital, toutes les observations françaises et étrangères sont concordantes, faisant état de nombreuses et spectaculaires guérisons.

2) Il nous est apparu que dans de nombreux cas, l'action de ce nouvel antifongique s'étend aux affections cutanées, revêtant l'aspect d'épidermomycose, mais où seules des levures ont pu être isolées à la culture. Ces résultats cliniques incontestables semblent en contradiction avec les expérimentations faites in vitro où la griséofulvine reste inactive sur les levures. Peut-être, peut-il s'agir d'une transformation subie par la griséofulvine après son absorption, qui la rendrait active in vivo. Mais la question se pose aussi d'associations mycéliennes où seul un *Candida* surajouté aurait pu être isolé, mais où la griséofulvine aurait en réalité guéri le dermatophyte réellement responsable.

Quoi qu'il en soit, les nombreuses guérisons, et plus particulièrement celles obtenues sur les Epidermomycoses diagnostiquées par la seule clinique et dont on ne pouvait, par conséquent, préjuger de la qualité du parasite en cause, montrent que la griséofulvine dont l'absence de nocivité paraît suffisamment démontrée aux doses thérapeutiques utilisées, peut entrer dans le cadre des prescriptions courantes en dermatologie.

VU, le PRESIDENT de Thèse

M. F.P. MERKLEN

VU, le DOYEN
de la Faculté de Médecine de Paris

M. L. BINET

VU et PERMIS d'IMPRIMER
LE RECTEUR de l'Académie de Paris
Le Vice-Président du Conseil de l'Université
de Paris
M. A. AYMARD

B I B L I O G R A P H I E

1. ABBOT, M.T.J. and GROVE, J.F. - Exp. Cell. Res. (1959), 17, 105.
2. ARNOLD, H.L. - Straub clin. Proceed, (1959), 25, 53.
3. BARLOW, A.J.E. and CHATTAWAY, F.W. - Brit. Med. J. (28 Nov.1959), 1141.
4. BARUFFINI, A. - Farmaco (1959), 14, 745.
5. BEARE, M. and MACKENZIE, D. - Brit. Med. J. (28 Nov.1959), 1137.
6. BEDFORD, CHILD and TOMICH - Nature (1959), 184, 364.
7. BELISARIO, J.C. and HAVIATT, M.T. - Dermatologica (1959), 119, 158.
8. BIRT, A.R., HOOGSTATEN, J. and NORRIS, M. - Can. Med. Ass. J. (1959), 81, 165.
9. BLANK, H. - Arch. of Dermat. (Mars 1959)
10. BLANK, H. and ROTH, F.J. - Arch. of Dermat. (1959, 79, 259.
11. BLANK, H., SMITH, G., ROTH, F.J. and ZAIAS, N. - J.A.M.A. (1959), 171, 2168.
12. BONNET, J., CALAS, E., DAVIN, A., FOUQUET, H. and COULIER, L.
- Soc. Derm. et Syph. (28.11.1959).
13. BRIAN, P.W., CURTIS, P.J. and HEMMING, G.H. - Trans. brit. Mycol. Soc. (1946),
29, 173.
14. BRIAN, P.W. - Ann. of Botany (1949), XIII, 59.
15. BRIAN, P.W. and WRIGHT, J.M. - Nature (1951), 167, 347.
16. BUREAU, Y., JARRY, BARRIERE & CHARPENTIER - Bull. Soc. fr. Derm. & Syph.,
(1959), 66, 665.
17. BURKHOLDER, R. - Science (1959), 129, 1457.
18. COCHRANE, T. & TULLET, A. - Brit. Med. J. (1959), II, 286.
19. COLIN, R. - Thèse Doc. Med., Paris (1960).
20. COUDERT, J. & GIRARD, J. - Soc. Derm. & Syph., Lyon (25 Févr.1960).
21. CROWDY, S.H., GREEN, A.P. & GROVE, J.F. - Biochem. J. (1959), 72, 230 et 241.

22. CUISTION, C., LAWLIS, M.G. & GONZALES, B.B. - J.A.M.A. (1959), 171, 2174.
23. DEGOS, R., RIVALIER, E., LEFORT, P. - Bull. Soc. fr. Derm. et Syph. (1959), 66, 281.
24. DEGOS, R., RIVALIER, E. et LEFORT, P. - Bull. Soc. fr. Derm. et Syph. (1959), 66, 669.
25. DESAISHARAT, D. - Ind. Derm. & Venereol. (1959), 25, 90.
26. DROUHET, E. - La vie médicale (1959), 40, 129.
27. DROUHET, E., GRACIANSKY, P.de, HAMBURGER, J., MARIE, J. et SIGUIER -
- Presse méd. (1959), 67, 1401.
28. EMMONS, C.W. et WILLARD PIGOTT - Antib. & Chemioth. (1959), 9, 550.
29. ESTEVES, J., et NEVES, H. - J. de Medico. (1959), 32, 341.
30. FLINT, A., FORSEY, R.R. et USHER, B. - Canad. med. Ass. J. (1959), 81, 173.
31. FREY, J.R. et GELEICK, H. - Dermatol. (1959), 119, 132.
32. GENTLES, J.C. - Nature (1958), 182, 476.
33. GENTLES, J.C., BARNES, M.J. et FANTES, K.H. - Nature (1959), 183, 256.
34. GROVE, J.F., ISMAY, D., MACMILLAN, J., MULHOLLAND, T.P.C. & ROGERS, P.A.T. -
- Chem. and Ind. (1951), 719 ; et Nature (1947), 160, 574.
35. HADIDA, E. et SCHOUESBOE, A. - Alg. Méd. (1959), 63, 813.
36. HARREL, E.R. et BOCOBO, F.C. - Clin. Pharm. and Therap. (1960), 1, 104.
37. HEWITT, J., MEYER, de SCHMID, J.J., DESVIGNES, P. et SCHLAFFER, J. -
- Bull. Soc. fr. Derm. et Syph. (1959), 66, 458.
38. HEWITT, J. - Soc. fr. Derm. et Syph., Paris (14 Janv.1960).
39. HURIEZ, C. et BIGUET - Bull. Soc. fr. Derm. et Syph. (1959), 66, 492.
40. KIRK, J. - Arch. of Derm. (1959), 80, 258.
41. KAPLAN, W. et AJELLO, I. - J. Amer. Veter. med. Assoc. (1959), 135, 235.
42. LATAPI, F. - Semana Med., Mexico (1959), 20, 113.
43. LATAPI, F., LAVALLE, P. et NOVALEZ, J. - Dermatol. (1959), 3, 34.

44. LAUDER, I.M. et O'SULLIVAN, J.G. - Veter. Rec. (1958), 70, 949.
45. LEFORT, P. - Bull. méd. (Sept. 1959), 161.
46. MACMILLAN, H. et MULHOLLAND, T.F.C. - J. chem. Soc. (1954), 429.
47. MANSOUR, M. - Bull. Soc. fr. Derm. et Syph. (1959, 66, 500.
48. MARSH, R.W. et THOMAS, I. - Amer. Appl. Biol. (1957), 45, 215.
49. MARTIN, A.R. - J. Invest. Derm. (1959), 32, 525.
50. MERKLEN, F.P., MIKOL, C., GERMAIN, S. - Rev. Path. Gén. (1959), 59, 1009.
51. MITCHELL, A.D., MITCHELL, D.M. - Irish J. Med. Soc. (Juin 1959).
52. OXFORD, A.E., RAISTRICK, H. et SIMONART, P. - Biochem. J. (1939), 33, 240.
53. PAGET, G.Z. et WALPOLE, A.L. - Nature (1958), 182, 1320.
54. PARDO-CASTELLO, V., TRESPALACIOS, F., FARINAS, P. et BAQUERO, G.F. -
- Bul. Soc. Cub. Derm. et Sif. (1959), 16, 1.
55. REICHERT, B. - Die Pharm. Ind. (1960), 22, 1.
56. ROSENTHAL, S.A., GOLDFARB, N. et BAER, R.L. - J. Invest. Derm. (1959), 33, 419.
57. ROTH, F.J., SALLMAN, B. et BLANK, H. - J. Invest. Derm. (1959), 33, 413.
58. RENE-CORAIL, L. - Thèse Doc. Med., Paris 1960.
59. RIEHL, G. - Wien Clin. Woch. (1959), 12, 215.
60. ROBIN, J. et GIRARD, J. - Soc. fr. Derm. et Syph., Lyon, (25 Fév. 1960).
61. SAGHER, F., RAUBITSCHKE, F. et AXELRAD, B. - J. Invest. Derm. (1959), 33, 33.
62. SIDI, E. et SPINASSE, J.B. - Presse méd. (1959), 67, 1099.
63. SIMONART, P. et WIAUX, A. - Bull. Soc. chim. Biol. (1959), XLI, 537.
64. SIMONART, P., WIAUX, A. et VERACHTET, H. - Bull. Soc. chim. Biol. (1959), XLI, 54.
65. STEPPERT, A. - Wien Klin. Wschr. (1959), 71, 502.
66. SULZBERGER, M.B., BAER, R.L. - Excerpta Med. (1959), 13, 145.
67. TAPPEINER, J. - Derm. Woch. (1959), 27, 744.
68. TEMIME et PRIVAT, Y. - Bull. Soc. fr. Derm. et Syph. (1959), 66, 610.

69. TEMIME, P., TRAMIER, G. et CASTELAIN, P.Y. - Soc. Derm. et Syph., Paris,
(14 Janv.1960).
70. TEMIME, P., TRAMIER, G., CASTELAIN, P.Y. et MATHURIN, L. -
- Soc. Derm. et Syph., Marseille (séance du 28.II.1959).
71. WILSON, J.W. - Therapy of fungus diseases (1959).
72. WILLIAMS, D.I., MARTEN, R.H. et SARKANY, I. - Lancet, 1958, 11, 1212.
73. WRONG, N., ROSSET, M., HUDSON, A.L. et ZOGERS, S. - Can. Med. Ass. J. (1959),
81, 167.
-

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
I.- <u>GENERALITES et HISTORIQUE</u>	I
II.- <u>PROPRIETES DE LA GRISEOFULVINE</u>	6
A - EXTRACTION	6
B - FORMULE CHIMIQUE	6
C - DOSAGE et METABOLISME	7
D - TOLERANCE EXPERIMENTALE	9
III.- <u>EXPERIMENTATION CLINIQUE</u>	10
A - GENERALITES	10
B - DERMATOPHYTIES	12
a) Trichophyties	12
b) Epidermophyties	15
c) Microspories	16
C - CANDIDOSES	17
a) Epidermomycoses	17
b) Onyxis et périonyxis	24
c) Epidermomycoses et onychomycoses associées	27
D - CAS CLINIQUES SANS IDENTIFICATION DE PARASITES	28
a) Teigne	28
b) Epidermomycoses cliniquement vraisemblables	29
c) Onyxis et périonyxis d'apparence mycosique	34
IV.- <u>RESULTATS D'ENSEMBLE</u>	35
A - RESULTATS CLINIQUES	35
a) Guérisons	35
b) Améliorations	35
c) Echecs	36
B - DUREE MOYENNE DES TRAITEMENTS	36
C - EXAMENS DE LABORATOIRE ET TOLERANCE	36
D - DISCUSSION	38
<u>CONCLUSIONS</u>	39
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	41

